Canada Communicable Disease Report ✦ Relevé des maladies transmissibles au Canada

CCDR·RMTC

1 May 2002 • Volume 28 • Number 9 | le 1er mai 2002 • Volume 28 • Numéro 9

ISSN 1188-4169

Contained in this issue:

- Exposure to thimerosal in vaccines used in Canadian infant immunization programs, with respect to risk of neurodevelopmental disorders 69

Contenu du présent numéro :

- Exposition au thimérosal contenu dans les vaccins administrés dans le cadre des programmes de vaccination infantile au Canada et risques d'anomalies du développement neurologique 69

EXPOSURE TO THIMEROSAL IN VACCINES USED IN CANADIAN INFANT IMMUNIZATION PROGRAMS, WITH RESPECT TO RISK OF NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS

Background

Thimerosal is a mercury-containing preservative that has been used as a vaccine additive for > 60 years. High-dose, acute or chronic mercury exposure of children and adults can cause neuro- and nephrotoxicity[1-4]. However, there are limited data examining the effects of low-dose, intermittent mercury exposure, for example, when infants are immunized with thimerosal-containing vaccines. Currently, the only thimerosal-containing vaccine in *routine* use in the infant immunization schedules of some Canadian jurisdictions is hepatitis B vaccine.

In a statement released in December 1999[5], Canada's National Advisory Committee on Immunization recommended no change to existing infant immunization programs for three reasons:

- absence of exposure (in eight provinces), or very low cumulative exposure of Canadian infants to vaccine-derived thimerosal (in two provinces and both territories where thimerosal-containing hepatitis B vaccine was, at that time, used in *routine* infant immunization programs*);
- lack of evidence of harm from exposure to the dose of mercury in thimerosal-containing hepatitis B vaccine given to infants < 6 months age; and,
- no thimerosal-free hepatitis B vaccine was licensed for use in Canada at that time.

Thimerosal-derived mercury in vaccines remains a vaccine safety issue, with public attention and scientific scrutiny focused on whether thimerosal exposure from immunization in the first 6 months of age causes neurodevelopmental disorders, such as autism, attention deficit/hyperactivity disorder, or speech or language problems[6-8]. The purpose of this review is to examine the risk of neurodevelopmental disorders, including autism, in Canadian children as a result of mercury exposure from thimerosal-contain-

* New Brunswick, Prince Edward Island, Yukon and Northwest Territories were the only jurisdictions in Canada with a universal infant hepatitis B immunization program in 1999.

EXPOSITION AU THIMÉROSAL CONTENU DANS LES VACCINS ADMINISTRÉS DANS LE CADRE DES PROGRAMMES DE VACCINATION INFANTILE AU CANADA ET RISQUES D'ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE

Rappel des faits

Le thimérosal est un composé chimique contenant du mercure utilisé comme agent de conservation dans les vaccins depuis > 60 ans. L'exposition chronique ou aiguë des enfants et des adultes à de fortes doses de mercure est à l'origine d'une toxicité neurologique et néphrologique[1-4]. Toutefois, les données sur les effets d'une exposition intermittente à de faibles doses de mercure, comme par exemple lorsque les enfants sont immunisés au moyen de vaccins contenant du thimérosal, restent limitées. Pour l'heure, le seul vaccin contenant du thimérosal prévu *systématiquement* dans le calendrier vaccinal des nourrissons, dans certaines provinces ou territoires du Canada, est le vaccin contre l'hépatite B.

Dans une déclaration publiée en décembre 1999[5], le Comité consultatif national de l'immunisation ne recommandait donc aucune modification des programmes actuels de vaccination des nourrissons pour trois raisons essentielles :

- les nourrissons canadiens étaient soit non exposés au thimérosal contenu dans les vaccins (dans huit provinces), soit exposés à des concentrations cumulatives très faibles (dans deux provinces et deux territoires où le vaccin contre l'hépatite B renfermant du thimérosal était à l'époque prévu *systématiquement* dans le calendrier vaccinal des enfants*);
- absence de preuves de toxicité résultant de l'exposition à la dose de mercure (provenant du thimérosal) contenue dans les vaccins contre l'hépatite B administrés aux nourrissons de < 6 mois;
- aucun vaccin contre l'hépatite B exempt de thimérosal n'était à l'époque autorisé sur le marché canadien.

Le mercure dérivé du thimérosal contenu dans les vaccins reste une question de sécurité, et l'opinion publique, tout comme les scientifiques, s'inquiètent de savoir si l'exposition au thimérosal dans le cadre de la vaccination des nourrissons dans les 6 premiers mois de leur vie est à l'origine d'anomalies du développement neurologique comme l'autisme, l'hyperactivité avec déficit de l'attention ou les problèmes d'élocution et de langage[6-8]. L'objectif de ce compte rendu est d'examiner les risques d'anomalies du développement neurologique, dont l'autisme, chez les enfants canadiens qui sont associés à

* Le Nouveau-Brunswick, l'Île-du-Prince-Édouard, le Yukon et les Territoires du Nord-Ouest étaient en 1999 les seuls territoires et provinces du Canada à disposer d'un programme universel de vaccination des nourrissons contre l'hépatite B.

ing vaccines routinely used in some provincial/territorial universal infant and early childhood immunization programs.

Methods

An Internet-based search and review of MEDLINE English language literature was conducted in November and December 2001*. The following Boolean key word combinations were used: "(thimerosal or mercury) and (hepatitis B vaccine or vaccine)", and "(thimerosal or mercury) and (autism or neurotoxicity or neurodevelopmental delay)".

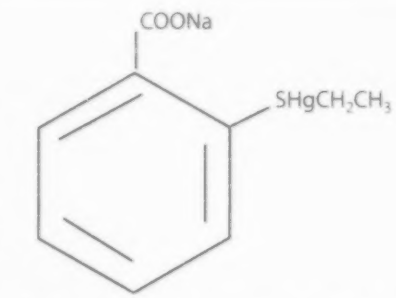
To minimize publication bias, an identical electronic search using a commercial search engine† was also conducted. Additional relevant unpublished information was sought from Health Canada and from sources identified or cited in published literature. An electronic survey of Canadian provincial/territorial epidemiologists in jurisdictions with universal infant hepatitis B immunization programs, was undertaken in December 2001 and January 2002, to determine whether thimerosal-free hepatitis B vaccine was used in their infant program.

Results

Thimerosal – chemical properties and uses

Thimerosal ($C_9H_9HgNaO_2S$ or ethylmercurithiosalicylic acid) is an organo-mercurial compound (Figure 1) that dissociates as 49.6% ethyl mercury by weight, and thiosalicylic acid[9,10]. Thimerosal has been added to drugs and vaccines primarily as a preservative to prevent bacterial or fungal contamination of these products. It is also used as an inactivating or bacteriostatic agent in the manufacturing process of some vaccines[9,10]. Over 20 vaccines licensed in Canada contain thimerosal, in concentrations ranging from 0.005% to 0.01%[11].

Figure 1. Thimerosal chemical structure



Regulatory agency reviews

Public concern about thimerosal-containing vaccines first arose in Europe and the United States (U.S.) in 1999. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) issued a public statement in July 1999, recommending elimination of organo-mercurial preservatives in vaccines used for infants and toddlers, with a view to limiting cumulative exposure to ethylmercury from a range of sources, including food and medicinal products[12]. At the same time, a U.S. congressional-mandated review by the U.S. Food and Drug Administration (USFDA) revealed that the cumulative vaccine-derived exposure by American infants in the first 6 months of life to the ethylmercury metabolite of thimerosal exceeded the recommended U.S. Environmental Protection Agency (USEPA) exposure limit for a closely related organic mercury compound, methylmercury[13-15]. Exposure to the fetus or infant in the first 6 months after birth is of particular concern because of susceptibility of the developing nervous system to mercury toxicity[14].

* PubMed, National Library of Medicine at: www.ncbi.nlm.nih.gov

† AltaVista, Palo Alto, CA, at: www.altavista.com

l'exposition au mercure dans les vaccins contenant du thimérosal administrés systématiquement dans le cadre de programmes universels de vaccination des nourrissons et des jeunes enfants dans certains territoires et provinces.

Méthodologie

Une recherche sur Internet et une recherche bibliographique dans les publications en langue anglaise répertoriées dans MEDLINE ont été entreprises en novembre et décembre 2001*, en utilisant les associations de mots clés suivants exprimés dans une formule booléenne : «*(thimerosal or mercury) and (hepatitis B vaccine or vaccine)*», et «*(thimerosal or mercury) and (autism or neurotoxicity or neurodevelopmental delay)*».

Pour réduire au minimum le biais de publication, une recherche électronique identique à l'aide d'un moteur de recherche commercial† a également été entreprise. D'autres données non publiées ont été obtenues auprès de Santé Canada et tirées d'autres sources identifiées ou citées dans diverses publications. Une enquête électronique menée auprès des épidémiologistes des provinces et territoires du Canada qui disposent d'un programme universel de vaccination des nourrissons contre l'hépatite B a été entreprise en décembre 2001 et janvier 2002 afin de déterminer s'ils utilisaient un vaccin contre l'hépatite B exempt de thimérosal.

Résultats

Thimérosal – propriétés chimiques et utilisations

Le thimérosal ($C_9H_9HgNaO_2S$ ou thiosalicylate d'éthylmercure sodique) est un organomercuriel (figure 1) qui se dissocie en éthylmercure (49,6 % en poids) et en acide thiosalicylate[9,10]. Le thimérosal entre dans la fabrication de médicaments et de vaccins comme agent de conservation pour prévenir la contamination bactérienne ou fongique de ces produits. Il est aussi utilisé comme agent inactivateur ou bactériostatique dans le processus de fabrication de certains vaccins[9,10]. Plus de 20 vaccins commercialisés au Canada contiennent du thimérosal à des concentrations qui varient entre 0,005 % et 0,01 %[11].

Évaluations faites par des organismes de réglementation

C'est en Europe et aux États-Unis (É.-U.), en 1999, que l'opinion publique a commencé à contester l'usage des vaccins contenant du thimérosal. L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA) a publié une déclaration en juillet 1999 qui recommande l'élimination des agents de conservation organomercuriels dans les vaccins administrés aux nourrissons et aux jeunes enfants dans le but de limiter l'exposition cumulative à l'éthylmercure, quelle qu'en soit la source, qu'il s'agisse de denrées alimentaires ou de produits médicinaux[12]. Parallèlement, une évaluation commandée par le Congrès américain et menée par la U.S. Food and Drug Administration (USFDA) a révélé que l'exposition des nourrissons américains aux métabolites de l'éthylmercure du thimérosal contenu dans les vaccins, au cours des 6 premiers mois de leur vie, dépassait la limite d'exposition au méthylmercure recommandée par le U.S. Environmental Protection Agency (USEPA)[13-15]. Le méthylmercure est un composé organomercuriel étroitement apparenté à l'éthylmercure. L'exposition du fœtus ou du nourrisson de < 6 mois est particulièrement préoccupante du fait de la susceptibilité du système nerveux aux effets toxiques du mercure pendant la période de développement[14].

* PubMed, National Library of Medicine a : www.ncbi.nlm.nih.gov

† AltaVista, Palo Alto, Californie, a : www.altavista.com

Autism

Similarities between autism and neurologic effects of mercury (discussed below) have led some to argue that vaccine-derived thimerosal might cause autism[15]. Autism is a life-long developmental disability, characterized by impaired social interaction and communication and a pattern of restrictive, repetitive and stereotypic behaviours, interests and activities[16]. These characteristics present across a wide spectrum of clinical severity and most commonly are recognized in children 18 to 30 months of age. Boys are more commonly affected.

The cause(s) of autism is/are unknown although a variety of different factors have been implicated[17]. A genetic component is suggested by studies that show an identical twin of a child with autism having a 75% to 90% chance of having autism, compared with a fraternal twin of a child with autism having only a 5% to 10% chance. Families with autism have a 10% to 40% increase in diagnosis of other developmental or learning disabilities. Cited environmental causes include: exposure to heavy metals such as lead or mercury; nutritional deficiency (e.g., iodine); metabolic disease (e.g., iron overload); or infectious diseases (e.g., congenital rubella syndrome or meningitis caused by *Haemophilus influenzae* or *Neisseria meningitidis*). Another theory posits a genetic predisposition to unspecified heavy metal intoxication in some children, related to metallothionein protein dysfunction, which has been suggested to have a role in metabolism of these compounds[18].

Health effects of methylmercury and ethylmercury – acute or chronic high-dose exposures

Both methylmercury and ethylmercury can cause peripheral and central nervous system injury in adults and children following acute or chronic, high-dose dietary exposure[11,12,19]. Symptoms may include tremors, spasms, numbness and tingling of extremities, and a range of psychomotor and psychologic effects including irritability, restlessness, difficulty concentrating, decreased memory, and depression. Many of these symptoms and signs resemble those found in autistic children. Studies of the effects of ethylmercury and methylmercury in rats suggest comparable observable neurologic effects of intoxication between these two compounds[14,20,21].

Cases of acute, high-dose thimerosal poisoning are also reported in the literature, involving oral or injection exposures to thimerosal in the range of 100 mg/kg or higher, among children and adults[22-24]. Several deaths attributable to acute mercury toxicity, and a similar range of neurologic symptoms as cited above, were reported. Animal experiments of acute thimerosal toxicity reveal an oral lethal dose for half of exposed mice (LD_{50}) (oral) to be 91 mg/kg body weight and an LD_{50} (subcutaneous) in exposed rats of 98 mg/kg body weight[25].

Other documented reports of high-dose oral ethylmercury poisoning relate to consumption, over periods of weeks to several months, of grains or foods contaminated by mercury-containing fungicide (e.g., rice, bread, or meat from grain-fed animals). Neurologic symptoms included ataxia, unsteady gait and balance, speech disturbances, and tremors[26-28].

Health effects of methylmercury and ethylmercury – chronic (e.g., dietary) or intermittent low-dose (e.g., vaccination) exposures

To date, the most common vaccine-associated adverse event to which thimerosal has been possibly implicated is minor, contact allergy (delayed-type hypersensitivity) skin reactions[19,29]. Between

Autisme

Des similitudes entre l'autisme et les effets neurologiques du mercure (dont il est question ci-dessous) ont amené certaines personnes à affirmer que le thimérosal contenu dans les vaccins pouvait causer l'autisme[15]. L'autisme est un trouble permanent du développement caractérisé par l'absence de communication, la perturbation des interactions sociales et une série de gestes, d'intérêts et de comportements limités, répétitifs et stéréotypés[16]. Ces caractéristiques, dont la gravité clinique est très variable, se manifestent généralement chez les enfants de 18 à 30 mois et le plus souvent chez les garçons.

La ou les causes de l'autisme ne sont pas élucidées, même si un vaste éventail de facteurs différents ont été proposés[17]. Certaines études, qui démontrent que le risque d'être atteint d'autisme est de 75 % à 90 % chez le jumeau identique d'un enfant autiste contre 5 % à 10 % pour un jumeau non identique, donnent à penser qu'il y existe un facteur génétique. Les familles frappées par l'autisme courent un risque 10 % à 40 % plus élevé de présenter d'autres troubles du développement et de l'apprentissage. Parmi les causes environnementales citées, mentionnons : l'exposition aux métaux lourds comme le plomb ou le mercure; les carences nutritionnelles (p. ex., en iode); les maladies métaboliques (p. ex., surcharge en fer); les maladies infectieuses (rubéole congénitale ou méningite causée par *Haemophilus influenzae* ou *Neisseria meningitidis*). Une autre théorie privilégie la prédisposition génétique à une intoxication non précisée aux métaux lourds chez certains enfants, associée à un dysfonctionnement de la métallothionéine, qui jouerait un rôle dans le métabolisme des métaux[18].

Effets du méthylmercure et de l'éthylmercure sur la santé – exposition aiguë ou chronique à de fortes doses

Le méthylmercure et l'éthylmercure peuvent causer des lésions des systèmes nerveux central et périphérique de l'adulte et de l'enfant à la suite d'une exposition alimentaire aiguë ou chronique intense[11,12,19]. Au nombre des symptômes possibles figurent les tremblements, les spasmes, les engourdissements et picotements des extrémités ainsi que différents troubles psychomoteurs et psychologiques dont l'irritabilité, l'agitation, les difficultés de concentration, les troubles de la mémoire et la dépression. Plusieurs de ces symptômes et manifestations ressemblent à ceux que l'on observe chez les enfants autistes. Des études menées sur les effets de l'éthylmercure et du méthylmercure chez le rat semblent indiquer que les effets neurologiques observables de l'intoxication à ces deux composés sont comparables[14,20,21].

Des cas d'intoxication aiguë à de fortes doses de thimérosal ont également été signalés dans les publications, après l'administration orale ou à l'injection de 100 mg/kg de thimérosal ou plus à des enfants et des adultes[22-24]. Plusieurs décès attribuables à une toxicité aiguë au mercure, et le même type de symptômes neurologiques évoqués ci-dessus, ont aussi été signalés. Les expériences de toxicité aiguë au thimérosal menées sur l'animal révèlent que la dose létale orale pour la moitié des souris exposées (DL_{50}) (orale) est de 91 mg/kg de poids corporel et que la DL_{50} (sous-cutanée) pour les rats exposés est de 98 mg/kg de poids corporel[25].

D'autres cas d'intoxication due à de fortes doses d'éthylmercure ont également été signalés dans les publications et résultaient de l'ingestion pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois de céréales ou d'aliments contaminés par des fongicides contenant du mercure (riz, pain ou viande provenant d'animaux nourris au grain). Parmi les symptômes neurologiques rapportés figurent l'ataxie, des troubles de la démarche et de l'équilibre, des troubles d'élocution et des tremblements[26-28].

Effets du méthylmercure ou de l'éthylmercure sur la santé – exposition chronique (p. ex., alimentaire) ou intermittente (p. ex., vaccination) à de faibles doses

À ce jour, la réaction indésirable la plus fréquente au thimérosal contenu dans les vaccins est vraisemblablement une réaction mineure de sensibilité cutanée (hypersensibilité retardée)[19,29]. Entre 1 % et 16 % des personnes

1% and 16% of tested individuals have exhibited such a reaction on skin patch testing[30].

Immediate hypersensitivity (e.g., anaphylaxis) and immune complex-mediated disorders (e.g., glomerulonephritis) have been reported in association with exposure to thimerosal-containing products although it is uncertain if thimerosal was the responsible allergen[14,29].

There is currently no direct evidence that thimerosal-containing vaccines causes autism or any other neurodevelopmental disorder in humans[10,14,29,31]. No long-term, prospective, controlled epidemiologic studies of the neurologic or neurodevelopmental effects of intermittent, low-dose exposure to thimerosal or ethylmercury are reported in the scientific literature. Dose-response relationships to low-dose methylmercury or ethylmercury exposures are unknown, although two population-based studies conducted in the Seychelles Islands[32] and Faroe Islands[33], are evaluating the neurotoxic effects of exposure to methylmercury *in utero* as a result of mothers' dietary intake of mercury-contaminated seafood. The mercury exposure profiles *in utero* and infancy differed in these two settings. In the Seychelles, mothers' daily diet consisted of fish with lower levels of mercury contamination, resulting in chronic, low level mercury exposure to their infants, whereas Faroese mothers exposed their unborn children to intermittent, higher dose exposures as a result of periodic consumption of more highly contaminated pilot whale meat.

The Seychelles study, which used maternal and child hair to evaluate prenatal and childhood mercury exposure respectively, and primarily global neuropsychiatric scales to assess outcome, has found no neurologic impairment among children ≤ 9 years of age[29,34]. The Faroe Islands study, which used umbilical cord blood and child hair to evaluate prenatal and postnatal mercury exposure respectively, and domain-specific neuropsychiatric testing to assess outcome, reported subtle neurologic deficits in memory, attention and language scores among 7-year-old children tested. Postnatal mercury exposure was less predictive of these effects than prenatal exposure[35]. Further study is required to properly evaluate these discordant findings, particularly in view of the fact that infant neurodevelopment test results have not consistently been shown to predict later dysfunction[31].

One unpublished retrospective cohort study was reported in 2001 in a review of thimerosal-containing vaccines by the U.S. Institute of Medicine's Immunization Safety Review Committee[29]. This study examined 10 years of data from the Vaccine Safety Datalink (VSD), a large U.S. database, covering approximately 2.5% of the U.S. population. The VSD links vaccination, clinic, hospital discharge and demographic data from seven health maintenance organizations (HMO's). A statistically significant, but weak, association (relative risk ratio < 2) was found between various cumulative exposures to thimerosal and some neurodevelopmental diagnoses, such as speech delay and attention deficit disorder, but not autism. No significant difference in risk of any neurologic or neurodevelopmental disorder was identified, although small sample size limited the power of the study to detect a small effect. Potential limitations of this analysis include biases related to healthcare-seeking behaviour, diagnostic ascertainment, and misclassification biases and lack of data on familial or genetic predispositions to neurodevelopmental outcomes[29].

One study examined blood mercury levels in infants vaccinated with thimerosal-containing hepatitis B vaccine[36]. Blood mercury increased from a baseline (prevaccination) level < 1 μg/L to 2.24 μg/L (standard deviation [SD] ± 0.58) and 7.36 μg/L (SD ± 4.99) for

testées ont eu cette réaction après application du produit sur la peau au moyen d'un timbre[30].

Une hypersensibilité immédiate (p. ex., anaphylaxie) et des troubles des complexes immuns (p. ex., glomérulonéphrite) ont été signalés suite à l'exposition à des produits contenant du thimérosal, encore qu'il ne soit pas établi que le thimérosal soit l'allergène responsable[14,29].

Il n'existe pour l'heure aucune preuve directe voulant que les vaccins contenant du thimérosal provoquent l'autisme ou tout autre trouble du développement neurologique chez l'être humain[10,14,29,31]. Aucune étude épidémiologique contrôlée, prospective et à long terme sur les effets de l'exposition intermittente à de faibles doses de thimérosal ou d'éthylmercure sur le système nerveux et le développement neurologique n'a été recensée dans les publications scientifiques. La courbe dose-réponse à de faibles doses de méthylmercure ou d'éthylmercure n'a pas été établie non plus, mais deux études basées dans une population, menées aux Seychelles[32] et aux Îles Féroé[33], ont néanmoins cherché à évaluer les effets neurotoxiques de l'exposition au méthylmercure *in utero* résultant de la consommation de poissons et fruits de mer contaminés par le mercure. Les profils d'exposition au mercure *in utero* et pendant la première année de vie diffèrent entre les Seychelles et les Îles Féroé. Aux Seychelles, l'alimentation quotidienne des mères se compose de poissons moins contaminé par le mercure, ce qui expose régulièrement les nourrissons à de faibles concentrations de mercure, alors que dans les Îles Féroé, les fœtus sont exposés à des doses intermittentes supérieures résultant de la consommation périodique de viande de baleine (globicéphale noir) plus fortement contaminée.

L'étude des Seychelles, qui utilise les cheveux de la mère et de l'enfant pour évaluer l'exposition au mercure avant et après la naissance, respectivement, et des échelles neuropsychométriques globales pour évaluer les effets, n'a décelé aucune anomalie neurologique chez les enfants de ≤ 9 ans[29,34]. L'étude des Îles Féroé, qui se base sur le sang du cordon ombilical et les cheveux des enfants pour évaluer l'exposition au mercure, avant et après la naissance respectivement, ainsi que des tests neuropsychométriques complexes pour évaluer les effets, fait état de subtils déficits neurologiques au niveau de la mémoire, de l'attention et du langage chez les enfants de 7 ans. L'exposition post-natale au mercure est moins prédictive de ces effets que l'exposition prénatale[35]. D'autres études s'imposent pour évaluer convenablement ces résultats discordants, d'autant que les résultats des tests d'évaluation du développement neurologique des nourrissons n'ont pas toujours permis de prévoir les dysfonctionnements ultérieurs[31].

Une étude de cohorte rétrospective dont les résultats n'ont pas été publiés a été évoquée en 2001 dans un compte rendu sur les vaccins contenant du thimérosal publié par le U.S. Immunization Safety Review Committee de l'Institute of Medicine[29]. Cette étude a analysé 10 années de données provenant du Vaccine Safety Datalink (VSD), une importante base de données américaine qui concerne environ 2,5 % de la population des É.-U. La VSD fait le lien entre la vaccination, les données cliniques, les données sur les congés des hôpitaux et les données démographiques de sept organisations de soins de santé intégrés (HMO). Un lien significatif sur le plan statistique, mais peu étroit (ratio de risque relatif < 2), a été observé entre différentes expositions cumulatives au thimérosal et certains troubles neurodéveloppementaux, comme les retards d'élocution et le déficit de l'attention, mais pas l'autisme. Aucune différence significative dans le risque de trouble neurologique ou neurodéveloppemental n'a été identifié, encore que la petite taille de l'échantillon limite la capacité de l'étude à déceler le moindre effet. Les limites potentielles de cette analyse tiennent aux biais liés au comportement vis-à-vis des soins de santé, à l'évaluation diagnostique, au biais résultant d'erreurs de classification et à l'absence de données sur les prédispositions familiales ou génétiques à certains troubles du développement neurologique[29].

Une étude s'est penchée sur les taux de mercure sanguin chez les nourrissons vaccinés contre l'hépatite B au moyen d'un vaccin contenant du thimérosal[36]. Le mercure sanguin est passé d'un taux de référence (prévaccination) de < 1 μg/L à 2,24 μg/L (écart type [ET] ± 0,58) et 7,36 μg/L (ET ± 4,99), chez

preterm and term infants respectively, within 48 to 72 hours after a single dose of vaccine. However, maternal hair mercury level (an indicator of *in utero* exposure) was not examined, and neurodevelopmental testing was not done, to evaluate the clinical significance of this increase in blood mercury. The toxicologic relevance of this is further complicated by uncertainty of the pharmacokinetics (e.g., rates of metabolism and excretion) of mercury in blood[23], and reports from other studies that maternal blood levels of 100 μg/L to 200 μg/L were not associated with detectable abnormalities in infants exposed *in utero*[37,38].

Sources of environmental mercury exposure

Mercury is a ubiquitous element in the natural environment[1]. Mercury is present in soil at average concentrations between 0.05 μg/g and 0.08 μg/g of soil and ≤ 0.2 μg/L in fresh water lakes[2]. Mercury vapour is present in ambient air, with concentrations in uncontaminated areas averaging < 10 ng/m^3[1,39]. Natural sources contribute an estimated 2,700 to 6,000 tonnes per year to global emissions, compared with ≤ 3,000 tonnes per year from human activities[40].

Table 1 shows that the main population sources of exposure to elemental and methylmercury are dental amalgam and dietary fish, respectively[41]. Organic mercury compounds occur in high concentrations in certain species of dietary fish. For example, in a survey of U.S. food market baskets conducted between 1991 and 1999 by the USFDA, canned tuna, packed in oil was reported to contain an average 0.165 μg/g of mercury[42]. In the same survey, USFDA reported mean mercury concentrations of 0.070 μg/g for pan-fried haddock, 0.029 μg/g for salmon, and 0.027 μg/g for boiled shrimp.

Table 1. Estimated daily intake and retention (μg /day) of elemental and mercuric compounds in the general population not occupationally exposed to mercury*

Exposure	Elemental mercury vapour, μg /day intake/retention	Inorganic mercury compounds μg /day intake/retention	Methylmercury μg /day intake/retention
Air	0.030 (0.024)	0.002 (0.001)	0.008 (0.0064)
Food – fish	0	0.600 (0.042)	2.4 (2.3)
Food – non-fish	0	3.6 (0.25)	0
Drinking water	0	0.050 (0.0035)	0
Dental amalgam	3.8-21 (3-17)	0	0
Total	**3.9-21 (3.1-17)**	**4.3 (0.3)**	**2.41 (2.31)**

* *Environmental Health Criteria 101: Methylmercury*. Geneva: World Health Organization, 1990.

Sources of mercury exposure in infants

Typical dietary consumption of fish, including species mentioned above, by pregnant or lactating women, can result in fetal or infant mercury exposure far exceeding those from thimerosal-containing vaccines, since these compounds can cross the placenta and are also excreted in breast milk[10,19,31,43]. The U.S. EPA estimates that 7% of U.S. women of childbearing age consume ≥ 0.1 μg/kg per day of mercury from fish harvested in high risk areas[44].

les enfants nés respectivement avant terme et à terme, 48 à 72 heures après l'administration d'une dose unique de vaccin. Toutefois, les concentrations de mercure dans les cheveux de la mère (indicateur de l'exposition *in utero*) n'ont pas été évaluées, et aucun test d'évaluation du développement neurologique n'a été effectué pour mesurer l'effet clinique de l'augmentation du mercure sanguin. Il est par ailleurs difficile de mesurer l'importance toxicologique de ce phénomène car la pharmacocinétique (taux de métabolisme et d'excrétion) du mercure dans le sang n'est pas encore bien connue[23], et parce que certaines études ont montré que des taux de mercure maternel de l'ordre de 100 μg/L à 200 μg/L n'étaient pas associés à des anomalies détectables chez les nourrissons exposés *in utero*[37,38].

Sources d'exposition environnementale au mercure

Le mercure est un élément ubiquiste présent à l'état naturel dans l'environnement[1]. On en trouve dans les sols à des concentrations moyennes de l'ordre de 0,05 μg/g à 0,08 μg/g et dans l'eau des lacs dans une proportion de ≤ 0,2 μg/L[2]. Les vapeurs de mercure sont présentes dans l'atmosphère à des concentrations moyennes inférieures à < 10 ng/m^3 dans les zones non contaminées[39]. La part des sources naturelles dans les émissions globales de mercure est en moyenne de 2 700 à 6 000 tonnes par an, contre ≤ 3 000 tonnes par année pour les activités humaines[40].

Le tableau 1 montre que les principales sources d'exposition au mercure élémentaire et au méthylmercure dans la population sont, respectivement, les amalgames dentaires et le poisson destiné à l'alimentation[41]. Les composés organomercuriels sont présents à de fortes concentrations dans certaines espèces de poissons consommés. Par exemple, une enquête menée entre 1991 et 1999 par la USFDA sur le «panier alimentaire» américain a révélé que le thon à l'huile en boîte contenait en moyenne 0,165 μg/g de mercure[42]. Dans le cadre de la même enquête, la USFDA a rapporté que les concentrations moyennes de mercure étaient de l'ordre de 0,070 μg/g pour l'aiglefin frit, de 0,029 μg/g pour le saumon et de 0,027 μg/g pour les crevettes bouillies.

Tableau 1. Estimation de l'apport quotidien et de la rétention (μg/jour) des composés élémentaires et mercuriels dans la population générale non exposée professionnellement au mercure*

Exposition	Vapeur de mercure élémentaire μg/jour apport/retention	Composés mercuriels inorganiques μg/jour apport/retention	Méthylmercure μg/jour apport/retention
Air	0,030 (0,024)	0,002 (0,001)	0,008 (0,0064)
Alimentation – poisson	0	0,600 (0,042)	2,4 (2,3)
Alimentation – autre que poisson	0	3,6 (0,25)	0
Eau potable	0	0,050 (0,0035)	0
Amalgame dentaire	3,8-21 (3-17)	0	0
Total	**3,9-21 (3,1-17)**	**4,3 (0,3)**	**2,41 (2,31)**

* *Critères de santé environnementale 101 : Méthylmercure*. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 1990.

Sources d'exposition au mercure chez les nourrissons

La consommation alimentaire typique de poissons, et notamment des espèces précisées ci-dessus, par les femmes enceintes ou qui allaitent peut exposer le fœtus ou le nourrisson à des niveaux de mercure bien supérieurs à celui qui résulte de l'administration d'un vaccin contenant du thimérosal, puisque ces composés peuvent traverser la barrière placentaire et sont également excrétés dans le lait maternel[10,19,31,43]. L'EPA des É.-U. estime que 7 % des femmes américaines en âge d'avoir des enfants absorbent ≥ 0,1 μg/kg par jour de mercure provenant de poissons pêchés dans des zones à haut risque[44].

Potential thimerosal exposure through Canadian routine infant immunization

As of January 2002, three provinces (New Brunswick, Prince Edward Island and British Columbia), along with Yukon, Northwest Territories and Nunavut, had incorporated hepatitis B vaccine into their routine infant immunization schedules (Dr. T. Tam, Health Canada, Ottawa: personal communication, 2002). Across these six jurisdictions, five different schedules of infant hepatitis B vaccination have been implemented, offering three doses of hepatitis B vaccine at various times between birth and 15 months of age.

Two licensed recombinant hepatitis B vaccines (Engerix B™ [Glaxo Smithkline] and Recombivax B™ [Merck Frosst Canada]) have been available in Canada since these programs were initiated, containing thimerosal at a concentration of 0.005% or 50 μg/mL. A regular infant dose of 0.5 mL Engerix B™ contains 12.5 μg of ethylmercury, while a regular infant dose of 0.25 mL of Recombivax B™ contains 6.25 μg. Depending on the product and hepatitis B immunization schedule, Canadian infants from the above six Canadian jurisdictions could have been exposed to between 12.5 μg and 37.5 μg of ethylmercury in the first 6 months of life (or an average of 0.069 μg/day to 0.206 μg/day), from thimerosal-containing hepatitis B vaccine.

All Canadian provinces and territories also offer hepatitis B immunoprophylaxis to high-risk infants whose mother is identified through antenatal testing as a hepatitis B carrier. Such infants (approximately 2,000 per year in Canada) are routinely immunized with three doses of hepatitis B vaccine in the first 6 months of life, and in this circumstance, the recommended dose of either recombinant hepatitis B vaccine is 0.5 mL. Consequently, immunized, high-risk infants will have been exposed to 37.5 μg of ethylmercury in the first 6 months of life, from thimerosal-containing vaccine.

Organic mercury metabolism in humans

Limited human toxicologic and pharmacokinetic data are available for ethylmercury, particularly from episodic, low-dose, intramuscular exposure. Comparison is made to methylmercury, for which gastrointestinal exposure in particular has been studied more extensively[1,19,25,26]. Although methylmercury binds with cysteine to form a complex that readily crosses the blood-brain barrier and enters neurons, it is unknown if a similar transport mechanism exists for ethylmercury[4,5]. The biologic half-life of methylmercury in humans is about 70 days[25,26], but it is likely less for ethylmercury due to more rapid conversion in the lungs, liver and red blood cells to inorganic mercury – which does not cross the blood-brain barrier as readily[20,46,48]. On the other hand, once in the brain, ethylmercury is converted to its inorganic form, resulting in higher cumulative neural exposure to mercury, again due to less efficient inorganic mercury transport across the blood-brain barrier[20]. Organic mercury also binds to glutathione, which may play a protective role in transporting mercury out of cells, as well as to metallothionein and other plasma proteins[19]. The metabolic and toxicologic effects of these mercury-containing complexes are poorly understood[19].

Methylmercury is absorbed from blood and incorporated into scalp hair in a fixed concentration that is highly correlated to blood levels, at an approximate ratio of hair to blood mercury of 250:1[4,5]. Thus, hair represents a reliable biologic monitor of past mercury exposure[5]. Ninety per cent of methylmercury is excreted through bile in feces, mostly as inorganic mercury[19].

Exposition potentielle au thimérosal résultant de l'immunisation systématique des nourrissons au Canada

Depuis janvier 2002, trois provinces (Nouveau-Brunswick, Île-du-Prince-Édouard et Colombie-Britannique), ainsi que le Yukon, les Territoires du Nord-Ouest et le Nunavut ont intégré le vaccin contre l'hépatite B au calendrier de vaccination systématique des nourrissons (Dr T. Tam, Santé Canada [Ottawa] : communication personnelle, 2002). Dans ces six territoires et provinces, cinq calendriers différents de vaccination contre l'hépatite B ont été mis en œuvre, à raison de trois doses, à différents intervalles entre la naissance et l'âge de 15 mois.

Deux vaccins recombinants homologués contre l'hépatite B (Engerix B™ [Glaxo Smithkline] et Recombivax B™ [Merck Frosst Canada]) sont disponibles au Canada depuis le lancement de ces programmes et contiennent 0,005 % ou 50 μg/mL de thimérosal. Une dose pour nourrisson de 0,5 mL d'Engerix B™ contient donc 12,5 μg d'éthylmercure, alors qu'une dose régulière pour enfant de 0,25 mL de Recombivax B™ en renferme 6,25 μg. Selon le produit et le calendrier vaccinal contre l'hépatite B, les nourrissons canadiens des six provinces et territoires énumérés ci-dessus peuvent avoir été exposés à une dose de 12,5 μg à 37,5 μg d'éthylmercure au cours des 6 premiers mois de leur vie (soit une moyenne de 0,069 μg/jour à 0,206 μg/jour).

Tous les territoires et provinces du Canada offrent également une immunoprophylaxie contre l'hépatite B aux nourrissons à haut risque dont les mères sont porteuses du virus de l'hépatite B, d'après le test anténatal auquel elles ont été soumises. Ces nourrissons (environ 2 000 par an au Canada) reçoivent systématiquement trois doses de vaccin contre l'hépatite B pendant les 6 premiers mois de leur vie et, dans ce cas, la dose recommandée de l'un ou l'autre vaccin recombinant contre l'hépatite B est de 0,5 mL. En conséquence, les nourrissons à haut risque immunisés sont exposés à 37,5 μg d'éthylmercure provenant du thimérosal, au cours des 6 premiers mois de leur vie.

Métabolisme du mercure organique chez l'homme

Les données toxicologiques et pharmacocinétiques de l'éthylmercure chez l'homme sont limitées, notamment en cas d'exposition intramusculaire épisodique à faible dose. Les comparaisons sont fondées sur le méthylmercure pour lequel l'exposition gastro-intestinale en particulier a été étudiée de plus près[1,19,25,26]. Bien que le méthylmercure se lie à la cystéine pour former un complexe qui traverse facilement la barrière hématoencéphalique, nous ne savons pas s'il existe un mécanisme de transport comparable pour l'éthylmercure[4,5]. La demi-vie biologique du méthylmercure chez l'homme est d'environ 70 jours[25,26], mais elle est vraisemblablement inférieure pour l'éthylmercure en raison de sa conversion plus rapide dans les poumons, le foie et les érythrocytes en mercure inorganique – lequel ne traverse pas aussi facilement la barrière hématoencéphalique[20,46,48]. D'autre part, une fois dans le cerveau, l'éthylmercure prend une forme inorganique, ce qui se traduit par une exposition cumulative supérieure au mercure en raison essentiellement d'un transport moins efficace du mercure inorganique à travers la barrière hématoencéphalique[20]. Le mercure organique se fixe aussi au glutathion qui peut jouer un rôle protecteur en transportant le mercure à l'extérieur des cellules, ainsi qu'à la métallothionéine et à d'autres protéines plasmatiques[19]. Les effets métaboliques et toxicologiques de ces complexes mercuriels sont encore mal compris[19].

Le méthylmercure est absorbé par le sang et se fixe dans les cheveux à des concentrations étroitement corrélées aux concentrations sanguines, selon un rapport cheveu-sang de 250:1[4,5]. En conséquence, les cheveux constituent un indicateur biologique fiable de l'exposition antérieure au mercure[5]. Quatre-vingt-dix pour cent du méthylmercure est excrété par la bile dans les selles, essentiellement sous forme de mercure inorganique[19].

Exposure limits to methylmercury

There are no relevant studies for evaluating a "no observed effect level" (NOEL) for thimerosal and, no "allowable daily intake" (ADI) has been proposed[23]. Various agencies' "worst-case" scenarios of calculated cumulative exposure limit to methylmercury exposure for infants in the first 6 months of life are depicted in Table 2[24]. Such scenarios assume administration of three doses of hepatitis B vaccine containing 12.5 μg of ethylmercury per dose to a female infant in the lowest 5th percentile of mean body weight during the first 6 months of life.

It should be pointed out that the suggested exposure limits in Table 2 do not represent absolute levels above which toxicity occurs but, reflect an *average daily* intake of methylmercury from all sources *over a lifetime*, below which there is no known, appreciable health risk[20,40]. The differences in suggested methylmercury exposure limit between the various agencies reflects the limited epidemiologic data available, differing data sources used and differing risk assessment methodologies that incorporate a range of exposure and health effect variables[14,20]. For example, the Health Canada figure is based on an approximated bench-mark dose of 10 parts per million (ppm) maternal hair concentration for women of child bearing age and children. The hair mercury concentration is converted to an equivalent blood mercury concentration and daily mercury intake. An uncertainty factor of five is applied to

Limites d'exposition au méthylmercure

Il n'existe aucune étude permettant d'évaluer la «dose sans effet observé» pour le thimérosal, et aucune «dose journalière admissible» (DJA) n'a été proposée[23]. Les «pire scénario» imaginés par divers organismes pour calculer la limite d'exposition cumulative au méthylmercure pour les nourrissons dans les 6 premiers mois de leur vie figurent au tableau 2[24]. Ces scénarios concernent un nourrisson de sexe féminin se classant au 5^{e} percentile inférieur pour le poids corporel moyen, auquel on administre trois doses de vaccin contre l'hépatite B contenant 12,5 μg d'éthylmercure par dose au cours des 6 premiers mois de sa vie.

Il convient de signaler que les limites d'exposition suggérées qui figurent au tableau 2 ne représentent pas des niveaux absolus au-delà desquels une toxicité survient mais correspondent à un *apport journalier moyen* de méthylmercure, toutes sources confondues, *pendant toute la vie*, en deçà duquel il n'existe aucun risque connu et décelable pour la santé[20,40]. Les différences dans les limites d'exposition au méthylmercure suggérées par les divers organismes témoignent du nombre restreint de données épidémiologiques disponibles et des différences dans les sources de données exploitées, les méthodes d'évaluation des risques, qui intègrent diverses variables relatives à l'exposition et aux effets sur la santé[14,20]. Par exemple, les chiffres avancés par Santé Canada prennent appui sur une dose-étalon approximative de 10 parties par million (ppm) dans les cheveux des femmes en âge de procréation et des enfants. La concentration de mercure dans les cheveux est convertie en concentration de mercure sanguin et en dose journalière de

Table 2 "Worst-case scenario" cumulative exposure limit to methylmercury for infants ≤ 6 months age, based on 5th percentile of female infant body weight*

Tableau 2. Limite d'exposition cumulative au méthylmercure «selon le pire scénario» pour les nourrissons de ≤ 6 mois, basé sur un nourrisson de sexe féminin situé au 5^{e} percentile inférieur de poids*

Agency	Suggested daily dietary exposure limit to methylmercury -μg/kg body weight per Day/week	Calculated cumulative exposure limit to methylmercury for infant ≤ 6 months of age (μg)†	Maximum cumulative ethylmercury content of three doses hepatitis b vaccine (12.5 μg per dose)	% ratio of cumulative hepatitis B vaccine-derived ethylmercury to agencies' calculated cumulative exposure limits for methylmercury
Organisme	**Exposition alimentaire journalière suggérée au méthylmercure -μg/kg de poids corporel par jour (semaine)**	**Limite d'exposition cumulative au méthylmercure calculée pour les nourrissons de ≤ 6 mois (μg)†**	**Teneur cumulative maximale en éthylmercure de trois doses de vaccin contre l'hépatite B (12,5 μg par dose)**	**Rapport (%) des organismes entre l'exposition cumulative à l'éthylmercure contenu dans les vaccins contre l'hépatite B et les limites d'exposition cumulative au méthylmercure**
Health Canada**	0.2 (1.4)	138.7	37.5 μg	27%
Santé Canada**	0,2 (1,4)	138,7	37,5 μg	27 %
World Health Organization	0.47 (3.3)	327.7	37.5 μg	11%
Organisation mondiale de la Santé	0,47 (3,3)	327,7	37,5 μg	11 %
U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA)	0.1 (0.7)	69.3	37.5 μg	54%
U.S. Environmental Protection Agency (EPA des É.-U.)	0,1 (0,7)	69,3	37,5 μg	54 %
U.S. Food and Drug Administration (USFDA)	0.4 (2.8)	277.4	37.5 μg	14%
U.S. Food and Drug Administration (USFDA)	0,4 (2,8)	277,4	37,5 μg	14 %

* Based on: Ball LK, Ball R, Pratt RD. *An assessment of thimerosal use in childhood vaccines*. Pediatrics 2001;107:1147-54.

† Calculated as dose/kg body weight/week x mean weight x 26 weeks and based on the mean of lowest 5th percentile of weight for a female infant between birth (2.36 kg) and 6 months age (5.25 kg) – i.e., 3.81 kg.

** Clarkson TW. *Mercury: major issues in environmental health*. Environ Hlth Perspect 1993;100:31-8.

* Basé sur : Ball LK, Ball R, Pratt RD. *An assessment of thimérosal use in childhood vaccines*. Pediatrics 2001;107 :1147-54.

† Calculé sous la forme d'une dose/kg de poids corporel/semaine x poids moyen x 26 semaines pour un nourrisson de sexe féminin situé au 5^{e} percentile inférieur de poids entre la naissance (2,36 kg) et 6 mois (5,25 kg) – c.-à-d. 3,81 kg.

** Clarkson TW. *Mercury: major issues in environmental health*. Environ Hlth Perspect 1993;100:31-8.

give the interim tolerable daily intake (TDI). The USEPA follows a similar review of the scientific information on dose-response, but applies an uncertainty factor of 10 to derive their reference dose (RfD). It is worth noting that the variability between the suggested limits is less than one order of magnitude. In general, these limits are intended to be protective of the fetus, whose developing brain is presumed to be most susceptible to mercury toxicity[4,10,14,30].

Exposures early in life are reasonably of greater health concern, not only because of greater brain organ susceptibility, but also due to methylmercury's extended biological half-life in the central nervous system[30]. It is unknown whether organic mercury exposure in the first 6 months after birth poses as great a risk as *in utero* exposure[10,20]. The validity of the suggested limits is also constrained by the few studies undertaken and the sensitivity of methods utilized to detect and measure cumulative low-dose exposures to methylmercury or ethylmercury or subtle neurodevelopmental effects in young children.

Discussion

Adverse neurodevelopmental effects following vaccine-related ethylmercury exposures – if these adverse effects do exist – are either extremely subtle and difficult to measure or occur at a frequency that is so low that they have escaped reliable detection[11,20,31]. Nevertheless, additional studies are being undertaken to further evaluate whether there is any association between neurodevelopmental disorders and exposure to thimerosal-containing vaccines[20].

It is worth emphasizing that agencies' recommended limits to methylmercury shown in Table 2 are based on critical mercury concentrations in hair or blood that are measures of ongoing mercury exposure. With a half-life in blood of about 70 days, two or three discrete exposures of ethylmercury from thimerosal-containing hepatitis B vaccine will not produce the same steady-state blood mercury concentration as an ongoing exposure to this as a daily dose. Therefore for example, it is not correct to infer from agencies' guidelines that a single dose of 12.5 μg ethylmercury from thimerosal-containing hepatitis B vaccine administered to a 2-month-old, 3 kg infant, (i.e., 4.2 μg/kg) represents a 1-day exposure to ethylmercury that is 21 times the suggested daily limit for methylmercury set by Health Canada.

A thimerosal-free hepatitis B vaccine, Recombivax B™ (Merck Frosst Canada) was licensed in Canada on 16 March 2001, and licensure of a second such product is anticipated in early 2002. By December 2001, four of six Canadian jurisdictions (British Columbia, New Brunswick, Prince Edward Island and Yukon) which routinely immunize all infants with hepatitis B vaccine, had switched to thimerosal-free vaccine. Other routine childhood vaccines used in Canada, such as those for measles, mumps, and rubella (MMR) and PENTACEL™ (for diphtheria, tetanus, acellular pertussis, *H. influenzae* type b, and inactivated polio) do not contain thimerosal preservative[11].

Therefore, at this time, exposure of Canadian infants in the first 6 months of life to ethylmercury from thimerosal-containing vaccines used in the routine immunization schedule, has been eliminated. This does not mean that all thimerosal-containing vaccines have been eliminated in Canada. A number of other thimerosal-containing vaccines are licensed that are used in special circumstances, that could continue to expose infants < 6 months of age to ethylmercury.

mercure. Un coefficient d'incertitude de cinq est appliqué pour obtenir une dose journalière tolérable (DJT) provisoire. L'EPA des É.-U. évalue de la même manière les données scientifiques sur la courbe dose-reponse mais applique un facteur d'incertitude de 10 pour calculer la dose de référence. Il convient de remarquer que l'écart entre les limites suggérées est inférieure à un ordre de grandeur. En général, ces limites sont destinées à protéger le foetus, dont le cerveau en développement est censé être plus susceptible aux effets toxiques du mercure[4,10,14,30].

Les expositions qui surviennent au début de la vie constituent incontestablement un problème de santé plus préoccupant, non seulement du fait d'une plus grande susceptibilité cérébrale mais aussi en raison de la demi-vie biologique prolongée du méthylmercure dans le système nerveux central[30]. Nous ne savons pas si l'exposition au mercure organique au cours des 6 premiers mois de la vie est aussi risquée que l'exposition *in utero*[10,20]. La validité des limites suggérées est également limitée par les rares études entreprises et par la sensibilité des méthodes utilisées à détecter et mesurer les expositions cumulatives à de faibles doses de méthylmercure ou d'éthylmercure ou leurs effets subtils sur le développement neurologique des jeunes enfants.

Analyse

Les effets indésirables de l'exposition à l'éthylmercure contenu dans les vaccins (si tant est qu'ils existent) sur le développement neurologique sont soit extrêmement subtils, soit difficiles à mesurer ou leur fréquence est extrêmement faible, si bien qu'ils échappent à toute détection fiable[11,20,31]. Néanmoins, des études supplémentaires ont été entreprises pour évaluer plus avant le rapport éventuel entre les troubles du développement neurologique et l'exposition aux vaccins contenant du thimérosal[20].

Il est important d'insister sur le fait que les limites d'exposition au méthylmercure recommandées par les différents organismes (précisées au tableau 2) sont basées sur des concentrations de mercure dans les cheveux ou le sang qui constituent une mesure de l'exposition continue au mercure. Compte tenu d'une demi-vie dans le sang d'environ 70 jours, deux ou trois expositions de faible intensité à l'éthylmercure résultant de l'administration d'un vaccin contre l'hépatite B contenant du thimérosal ne devraient pas produire la même concentration de mercure sanguin qu'une exposition quotidienne continue à cette substance. En conséquence, il est incorrect de se servir des lignes directrices des organismes de réglementation pour déduire qu'une dose unique de 12,5 μg d'éthylmercure provenant d'un vaccin contre l'hépatite B contenant du thimérosal administré à un nourrisson de 2 mois de 3 kg (soit 4,2 μg/kg) équivaut à une exposition de 1 jour à l'éthylmercure qui est 21 fois supérieure à la limite d'exposition journalière au méthylmercure préconisée par Santé Canada.

Un vaccin contre l'hépatite B exempt de thimérosal, le Recombivax B™ (Merck Frosst Canada) est homologué au Canada depuis le 16 mars 2001 et la mise en marché d'un deuxième produit de même type est prévue début 2002. En décembre 2001, quatre des six provinces ou territoires canadiens (Colombie-Britannique, Nouveau-Brunswick, Île-du-Prince-Édouard et Yukon) qui vaccinent systématiquement tous les nourrissons contre l'hépatite B avaient opté pour le vaccin exempt de thimérosal. Les autres vaccins systématiquement administrés aux enfants au Canada, comme ceux contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), et PENTACEL™ (vaccin contre la diphtérie, le tétanos, vaccin acellulaire contre la coqueluche, vaccin contre *H. influenzae* de type b, et vaccin inactivé contre la poliomyélite) ne contiennent pas de thimérosal[11].

Par conséquent, l'exposition des nourrissons canadiens dans les 6 premiers mois de leur vie à l'éthylmercure des vaccins contenant du thimérosal administrés dans le cadre du calendrier de vaccination systématique a été éliminée. Cela ne signifie pas que tous les vaccins contenant du thimérosal ont disparu au Canada. Un certain nombre d'autres vaccins contenant du thimérosal sont homologués et utilisés dans certaines circonstances, ce qui pourrait continuer d'exposer les nourrissons de < 6 mois à cette substance.

These include some single antigen acellular pertussis and conjugate *H. influenzae* vaccines, diphtheria-tetanus, and diphtheria-tetanus-acellular pertussis combination vaccines, all of which contain thimerosal in a concentration of 0.01%, and represent an exposure of 25 μg ethylmercury per 0.5 mL dose[33]. Thimerosal-containing hepatitis B vaccine continues to be used in some Canadian jurisdictions to protect high risk infants born to chronic hepatitis B infected mothers. Influenza vaccines that are licensed in Canada also contain 0.01% thimerosal but are not recommended or used in infants < 6 months of age because of lack of effectiveness early in life.

In part, media and public concern about thimerosal likely reflects increasing public intolerance of avoidable exposure of children to real or even theoretical risks from all sources. The balance of benefit versus risk strongly favours continued use of thimerosal-containing vaccines, where no alternatives exist. As thimerosal-free vaccines come to market, it is prudent for Canada to incorporate these products into immunization programs, to minimize to the extent possible, the total burden of organic mercury exposure to children. Suitable thimerosal-free alternatives include preservative-free single dose vaccines, or products that use nonmercurial preservatives, such as phenoxyethanol.

Important lessons can be learnt from the confusing process of implementing transition to thimerosal-free childhood vaccines in the U.S. during 1999-2000, which in some instances resulted in inappropriate deferral of hepatitis B immunization for high-risk infants[32,34]. A carefully defined and co-ordinated policy, and effective communication to practitioners and the public, are essential components of a successful transition. In the meantime, thimerosal-containing vaccines should continue to be offered to children in all instances where no thimerosal-free alternative is available.

Acknowledgements

The authors thank Dr. Paul Varughese, Population and Public Health Branch, and Dr. Jerry Calver, Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Products and Food Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, for summarizing data on thimerosal-containing vaccines used in Canada and Ms Kulvinder Atwal, British Columbia Centre for Disease Control, for assisting in proofreading and typing of manuscript.

References

1. Clarkson TW. *The toxicology of mercury*. Crit Rev Clin Lab Sci 1997;34:369-403.
2. Grandjean P. *Health significance of metals*. In: Last JM, Wallace RB, eds. *Public health and preventive medicine*. 13th ed. Norwalk CN: Appleton and Lange 1992:392-94.
3. National Research Council. *Toxicological effects of methylmercury*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
4. Clarkson TW. *Mercury: major issues in environmental health*. Environ Hlth Perspect 1993;100:31-8.
5. National Advisory Committee on Immunization. *Thimerosal in vaccines*. CCDR 1999;25(ACS-7):6-8.
6. Waterhouse R, Mayes T. *Autism linked to mercury vaccine*. In: *The Sunday Times*, London, UK, 27 May 2001. URL: <http://www.Sunday-times.co.uk/>.
7. Bernard S, Enayati A, Redwood L et al. *Autism: a novel form of mercury poisoning*. Autism Research Institute. Med Hypotheses 2001;56:462-71. URL: <http://www.jorsm.com/~binstock/Hg-docs/Hg-ASD-traits.htm>. Date of access: 27 November 2000.

Il s'agit notamment de certains vaccins acellulaires contenant un seul antigène contre la coqueluche, de vaccins conjugués contre *H. influenzae* et de vaccins polyvalents (diphtérie-tétanos et diphtérie-tétanos-vaccin acellulaire contre la coqueluche) qui contiennent tous du thimérosal à des concentrations de l'ordre de 0,01 %, et équivalent à une exposition de 25 μg d'éthylmercure par dose de 0,5 mL[33]. Les vaccins contre l'hépatite B qui contiennent du thimérosal continuent d'être utilisés dans certaines régions du Canada pour protéger les enfants à haut risque nés de mères infectées par le virus de l'hépatite B. Les vaccins contre la grippe homologués au Canada contiennent également 0,01 % de thimérosal mais ne sont ni recommandés ni administrés aux nourrissons de < 6 mois en raison d'une absence d'efficacité à cet âge-là.

Les inquiétudes du public et des médias au sujet du thimérosal reflètent en partie l'intolérance croissante de l'opinion publique vis-à-vis des expositions évitables à des risques réels ou théoriques, quelle qu'en soit l'origine. L'équilibre entre risques et avantages milite fortement en faveur du maintien des vaccins contenant du thimérosal, lorsqu'il n'existe aucune solution de remplacement. Il est néanmoins plus prudent que le Canada intègre les vaccins exempts de thimérosal à ses programmes d'immunisation à mesure de leur introduction sur le marché pour réduire le plus possible l'exposition des enfants au mercure organique. Parmi les vaccins exempts de thimérosal figurent des vaccins à dose unique sans agent de conservation ou des produits qui utilisent des agents non mercuriels comme le phénoxyéthanol.

D'importantes leçons peuvent être tirées de la confusion créée par le passage aux vaccins de l'enfance exempts de thimérosal aux É.-U. en 1999-2000, laquelle s'est soldée dans certains cas par le report malheureux de l'immunisation contre l'hépatite B des nourrissons à haut risque[32,34]. Une politique coordonnée et soigneusement définie, ainsi qu'une communication efficace avec les professionnels de la santé et le public sont essentielles au succès de cette transition. En attendant, les vaccins contenant du thimérosal doivent continuer d'être administrés aux enfants dans tous les cas où il n'existe aucun vaccin exempt de thimérosal.

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr Paul Varughese, Direction générale de la population et de la santé publique, et le Dr Jerry Calver, Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada, pour avoir résumé les données sur les vaccins contenant du thimérosal utilisé au Canada ainsi que Mme Kulvinder Atwal du Centre d'épidémiologie de la Colombie-Britannique, qui a participé à la lecture d'épreuves et à la dactylographie de cet article.

Références

1. Clarkson TW. *The toxicology of mercury*. Crit Rev Clin Lab Sci 1997;34:369-403.
2. Grandjean P. *Health significance of metals*. Dans : Last JM, Wallace RB, eds. *Public health and preventive medicine*. 13e éd. Norwalk CN : Appleton and Lange 1992:392-94.
3. National Research Council. *Toxicological effects of methylmercury*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
4. Clarkson TW. *Mercury: major issues in environmental health*. Environ Hlth Perspect 1993;100:31-8.
5. Comité consultatif national de l'immunisation. *Le thimérosal dans les vaccins*. RMTC 1999;25(DCC-7):6-8.
6. Waterhouse R, Mayes T. *Autism linked to mercury vaccine*. Dans : *The Sunday Times*, Londres, R.-U., 27 Mai 2001. URL : <http://www.Sunday-times.co.uk/>.
7. Bernard S, Enayati A, Redwood L et coll. *Autism: a novel form of mercury poisoning*. Autism Research Institute. Med Hypotheses 2001;56:462-71. URL : <http://www.jorsm.com/~binstock/Hg-docs/Hg-ASD-traits.htm> Date d'accès : 27 novembre 2000.

8. Dobbing J. *Vulnerable periods in developing brain.* In: Davison AN, Dobbing J, eds. *Applied neurochemistry*. Philadelphia, PA: Davis 1968:287-316.
9. World Health Organization. *Thimerosal as a vaccine preservative.* WHO Weekly Epidemiological Record 2000;75:12-16.
10. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Environmental Health. *Thimerosal in vaccines – an interim report to clinicians (RE9935).* Pediatrics 1999;104:570-74.
11. Varughese P, Calver J. *Thimerosal and vaccine public information: questions/answers.* Laboratory Centre for Disease Control, Therapeutic Products Program, Health Canada. 1999, unpublished.
12. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit. *EMEA public statement on thiomersal containing medicinal products.* 8 July 1999, Doc. Ref. EMEA/20962/99. URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/2096299EN.pdf>.
13. American Academy of Pediatrics, U.S. Public Health Service. *Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and Public Health Service.* MMWR 1999;48:563-65.
14. Ball LK, Ball R, Pratt RD. *An assessment of thimerosal use in childhood vaccines.* Pediatrics 2001;107:1147-154.
15. *Uproar over a little known preservative, thimerosal, jostles U.S. hepatitis B vaccination policy.* URL: <http://www.hepatitiscontrolreport.com/vol/v4n21.html>. Date of access: 9 September 2000.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 4th ed. Washington, DC: APA, 1994.
17. Boyle C. Development Disabilities Branch, Division of Birth Defects, Child Development, and Disability and Health, National Center for Environmental Health, Centers of Disease Control and Prevention. *Testimony before the Committee on Government Reform, US House of Representatives April 6, 2000.* URL: <http://www.house.gov/reform/hearings/healthcare/00.06.04/boyle.htm>. Date of access: 25 July 2000.
18. Walsh W, Usman A. *Metal metabolism and autism.* American Psychiatric Association Annual Meeting. New Orleans, 2001.
19. Schoeny R. *Use of genetic toxicology data in U.S. EPA risk assessment: the mercury study report as an example.* Environ Hlth Perspect 1996;104(Suppl 3):663-73.
20. Magos L. *Review on the toxicity of ethylmercury, including its presence as a preservative in biological and pharmaceutical products.* J Appl Toxicol 2001;21:1-5.
21. Suzuki T, Takemoto T, Kashiwazaki H et al. *Metabolic fate of ethylmercury salts in man and animal.* In: Miler MW, Clarkson TW, eds. *Mercury, mercurials and mercaptans.* Springfield, IL: Charles Thomas, 1973.
22. Axton JH. *Six cases of poisoning after a parenteral organic mercurial compound (merthiolate).* Postgrad Med J 1972;48:417-21.
23. Rohyans J, Walson PD, Wood GA et al. *Mercury toxicity following merthiolate ear irrigations.* J Pediatr 1984;104:311-13.
24. Pfab R, Muckter H, Roider G et al. *Clinical course of severe poisoning with thimerosal.* J Toxicol Clin Toxicol 1996;34:453-60.
25. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Veterinary Medicinal Products, Veterinary Medicines Evaluation Unit. *Thimerosal and timerfonate summary report EMEA/MRL/140/96-FINAL, October 1996.* URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/mrls/014096en.pdf>.
26. Damluji S. *Mercurial poisoning with the fungicide Granosan M.* J Fac Med Baghdad 1962;4:83-103.

8. Dobbing J. *Vulnerable periods in developing brain.* In: Davison AN, Dobbing J, eds. *Applied neurochemistry*. Philadelphie, PA : Davis 1968:287-316.
9. Organisation mondiale de la Santé. *L'utilisation du thiomersal comme conservateur pour vaccins.* Relevé épidemiologique hebdomadaire de l'OMS 2000;75:12-16.
10. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Environmental Health. *Thimerosal in vaccines – an interim report to clinicians (RE9935).* Pediatrics 1999;104:570-74.
11. Varughese P, Calver J. *Thimerosal and vaccine public information: questions/answers.* Laboratoire de lutte contre la maladie, Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada. 1999, inédite.
12. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit. *EMEA public statement on thiomersal containing medicinal products.* 8 juillet 1999, Réf. doc. EMEA/20962/99. URL : <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/2096299EN.pdf>.
13. American Academy of Pediatrics, U.S. Public Health Service. *Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and Public Health Service.* MMWR 1999;48:563-65.
14. Ball LK, Ball R, Pratt RD. *An assessment of thimerosal use in childhood vaccines.* Pediatrics 2001;107:1147-154.
15. *Uproar over a little known preservative, thimerosal, jostles U.S. hepatitis B vaccination policy.* URL : <http://www.hepatitiscontrolreport.com/vol/v4n21.html>. Date d'accès : 9 septembre 2000.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 4e éd. Washington, DC : APA, 1994.
17. Boyle C. Development Disabilities Branch, Division of Birth Defects, Child Development, and Disability and Health, National Center for Environmental Health, Centers of Disease Control and Prevention. *Testimony before the Committee on Government Reform, US House of Representatives April 6, 2000.* URL : <http://www.house.gov/reform/hearings/healthcare/00.06.04/boyle.htm>. Date d'accès : 25 juillet 2000.
18. Walsh W, Usman A. *Metal metabolism and autism.* Assemblée annuelle de l'American Psychiatric Association. Nouvelle-Orléans, 2001.
19. Schoeny R. *Use of genetic toxicology data in U.S. EPA risk assessment: the mercury study report as an example.* Environ Hlth Perspect 1996;104(Suppl 3):663-73.
20. Magos L. *Review on the toxicity of ethylmercury, including its presence as a preservative in biological and pharmaceutical products.* J Appl Toxicol 2001;21:1-5.
21. Suzuki T, Takemoto T, Kashiwazaki H et coll. *Metabolic fate of ethylmercury salts in man and animal.* Dans : Miler MW, Clarkson TW, éds. *Mercury, mercurials and mercaptans.* Springfield, IL : Charles Thomas, 1973.
22. Axton JH. *Six cases of poisoning after a parenteral organic mercurial compound (merthiolate).* Postgrad Med J 1972;48:417-21.
23. Rohyans J, Walson PD, Wood GA et coll. *Mercury toxicity following merthiolate ear irrigations.* J Pediatr 1984;104:311-13.
24. Pfab R, Muckter H, Roider G et coll. *Clinical course of severe poisoning with thimerosal.* J Toxicol Clin Toxicol 1996;34:453-60.
25. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Veterinary Medicinal Products, Veterinary Medicines Evaluation Unit. *Thimerosal and timerfonate summary report EMEA/MRL/140/96-FINAL, October 1996.* URL : <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/mrls/014096en.pdf>.
26. Damluji S. *Mercurial poisoning with the fungicide Granosan M.* J Fac Med Baghdad 1962;4:83-103.

27. Zhang J. *Clinical observations in ethylmercury chloride poisoning*. Am J Ind Med 1984;5:251-58.
28. Cinca I, Dumitrescu I, Onaca P et al. *Accidental ethylmercury poisoning with nervous system, skeletal muscle, and myocardium injury*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980;43:143-49.
29. Institute of Medicine. *Immunization safety review. Thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders*. Stratton K, Gable A, McCormick MC, eds. Washington DC: National Academy Press, 2001.
30. Cox NH, Forsyth A. *Thimerosal allergy and vaccination reactions*. Contact Dermatitis 1988;18:229-33.
31. Pless R, Risher JF. *Mercury, infant neurodevelopment, and vaccination*. J Pediatr 2000;136:571-73.
32. Grandjean P, Weihe P, White RF et al. *Cognitive performance of children prenatally exposed to "safe" levels of methylmercury*. Environ Res 1998;77:165-72.
33. Davidson PW, Myers GJ, Cox C et al. *Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study*. JAMA 1998;280:701-07.
34. Davidson PW, Palumbo D, Myers GJ et al. *Neurodevelopmental outcomes of seychellois children from the pilot cohort at 108 months following prenatal exposure to methylmercury from a maternal fish diet*. Environ Res 2000;84:1-11.
35. Grandjean P, Weihe P, White RF et al. *Cognitive deficits in 7-year old children with prenatal exposure to methylmercury*. Neurotoxicol Teratol 1997;19:417-28.
36. Stajich GV, Lopez GP, Harry SW et al. *Iatrogenic exposure to mercury after hepatitis B vaccination in preterm infants*. J Pediatr 2000;136:679-81.
37. Amin-Zaki L, Elhassani SB, Majeed MA et al. *Intra-uterine methylmercury poisoning in Iraq*. Pediatrics 1974;54:587-95.
38. Amin-Zaki L, Majeed MA, Elhassani SB et al. *Prenatal methylmercury poisoning: clinical observations over five years*. Am J Dis Child 1979;133:172-77.
39. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Draft toxicological profile for mercury*. Atlanta, GE: US Dept of Health and Human Services, 1997.
40. *Environmental Health Criteria 118: inorganic mercury*. Geneva: World Health Organization, 1991.
41. *Environmental Health Criteria 101: methylmercury*. Geneva: World Health Organization, 1991. ISBN: 92 4 157118 7.
42. U.S. Food and Drug Administration. *Total diet study, 1991-1999*. URL: <http://www.cfsan.fda.gov/~comm/tds-toc.html>. Date of access: 15 February 2002.
43. Sundberg J, Oskarsson A. *Placental and lactational transfer of mercury from rats exposed to methylmercury in their diet: speciation of mercury in the offspring*. J Trace Elements in Experimental Med 1992;5:47-56.
44. U.S. Environmental Protection Agency. Mercury Study Report to Congress. Document EPA-452/R-97-007, 1997, Research Triangle Park, NC: U.S. Environmental Protection Agency. URL: <http://www.epa.gov/ttn/atw/112nmerc/mercury.html>. Date of access: 15 February 2002.
45. Kerper LE, Ballatori N, Clarkson TW. *Methylmercury transport across the blood-brain barrier by an amino acid carrier*. Am J Physiol 1992;262:R761-65.
46. *IPCS Environmental Health Criteria 1*. Geneva: World Health Organization, 1976.
47. Pamphlett R, Waley P. *Uptake of inorganic mercury by the human brain*. Acta Neuropathol 1996;92:525-27.

27. Zhang J. *Clinical observations in ethylmercury chloride poisoning*. Am J Ind Med 1984;5:251-58.
28. Cinca I, Dumitrescu I, Onaca P et coll. *Accidental ethylmercury poisoning with nervous system, skeletal muscle, and myocardium injury*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980;43:143-49.
29. Institute of Medicine. *Immunization safety review. Thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders*. Stratton K, Gable A, McCormick MC, eds. Washington DC : National Academy Press, 2001.
30. Cox NH, Forsyth A. *Thimerosal allergy and vaccination reactions*. Contact Dermatitis 1988;18:229-33.
31. Pless R, Risher JF. *Mercury, infant neurodevelopment, and vaccination*. J Pediatr 2000;136:571-73.
32. Grandjean P, Weihe P, White RF et coll. *Cognitive performance of children prenatally exposed to "safe" levels of methylmercury*. Environ Res 1998;77:165-72.
33. Davidson PW, Myers GJ, Cox C et coll. *Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study*. JAMA 1998;280:701-07.
34. Davidson PW, Palumbo D, Myers G; et coll. *Neurodevelopmental outcomes of seychellois children from the pilot cohort at 108 months following prenatal exposure to methylmercury from a maternal fish diet*. Environ Res 2000;84:1-11.
35. Grandjean P, Weihe P, White RF et coll. *Cognitive deficits in 7-year old children with prenatal exposure to methylmercury*. Neurotoxicol Teratol 1997;19:417-28.
36. Stajich GV, Lopez GP, Harry SW et coll. *Iatrogenic exposure to mercury after hepatitis B vaccination in preterm infants*. J Pediatr 2000;136:679-81.
37. Amin-Zaki L, Elhassani SB, Majeed MA et coll. *Intra-uterine methylmercury poisoning in Iraq*. Pediatrics 1974;54:587-95.
38. Amin-Zaki L, Majeed MA, Elhassani SB et coll. *Prenatal methylmercury poisoning: clinical observations over five years*. Am J Dis Child 1979;133:172-77.
39. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Draft toxicological profile for mercury*. Atlanta, GE : US Dept of Health and Human Services, 1997.
40. *Environmental Health Criteria 118: inorganic mercury*. Geneve : Organisation mondiale de la Sante, 1991.
41. *Environmental Health Criteria 101: methylmercury*. Geneve : Organisation mondiale de la Sante, 1991. ISBN: 92 4 157118 7.
42. U.S. Food and Drug Administration. *Total diet study, 1991-1999*. URL : <http://www.cfsan.fda.gov/~comm/tds-toc.html>. Date d'acces : 15 fevrier 2002.
43. Sundberg J, Oskarsson A. *Placental and lactational transfer of mercury from rats exposed to methylmercury in their diet: speciation of mercury in the offspring*. J Trace Elements in Experimental Med 1992;5:47-56.
44. U.S. Environmental Protection Agency. Mercury Study Report to Congress. Document EPA-452/R-97-007, 1997, Research Triangle Park, NC : U.S. Environmental Protection Agency. URL : <http://www.epa.gov/ttn/atw/112nmerc/mercury.html>. Date d'acces : 15 fevrier 2002.
45. Kerper LE, Ballatori N, Clarkson TW. *Methylmercury transport across the blood-brain barrier by an amino acid carrier*. Am J Physiol 1992;262:R761-65.
46. *IPCS Environmental Health Criteria 1*. Geneve : Organisation mondiale de la Sante, 1976.
47. Pamphlett R, Waley P. *Uptake of inorganic mercury by the human brain*. Acta Neuropathol 1996;92:525-27.

48. Aschner M, Aschner JL. *Mercury neurotoxicity: mechanisms of blood-brain barrier transport.* Neurosci Biobehav Rev 1990;14:169-76.

49. Mahaffey KR. *Methylmercury: a new look at the risks.* Publ Hlth Rpt 1999;114:397-413.

50. Halsey NA. *Limiting infant exposure to thimerosal in vaccines and other sources of mercury.* JAMA 1999;282:1763-766.

51. Finkelstein Y, Vardi J, Kesten MM et al. *The enigma of parkinsonism in chronic borderline mercury intoxication, resolved by challenge with penicillamine.* Neurotoxicology 1996;17:291-96.

52. Oram RJ, Daum RS, Seal JB et al. *Impact of recommendations to suspend the birth dose of hepatitis B virus vaccine.* JAMA 2001;285:1874-79.

53. Brayden RM, Pearson KA, Sigafoos Jones J et al. *Effect of thimerosal recommendations on hospitals' neonatal hepatitis B vaccination policies.* J Pediatr 2001:138:752-55.

54. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. *Impact of the 1999 AAP/USPHS joint statement on thimerosal in vaccines on infant hepatitis B vaccination practices.* MMWR 2001;50:94-7.

Source: *M Bigham MD, British Columbia Centre for Disease Control; R Copes MD, Department of Health Care and Epidemiology; L Srour MD, Community Medicine Residency Programme, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia.*

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.

Health Canada

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. Health Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Eleanor Paulson, Editor-in-Chief, (613) 957-1788
Rachel Geitzler, Editor, (613) 952-3299
Nicole Beaudoin, Assistant Editor, (613) 957-0841
Francine Boucher, Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the: Editor, Population and Public Health Branch, Scientific Publication and Multimedia Services, Tunney's Pasture, A.L. 0602C2, Ottawa, Ontario K1A 0L2

To subscribe to this publication, please contact: Canadian Medical Association, Member Service Centre, 1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6, Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 **or** (888) 855-2555, FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: $96 (plus applicable taxes) in Canada; $126 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2002

48. Aschner M, Aschner JL. *Mercury neurotoxicity: mechanisms of blood-brain barrier transport.* Neurosci Biobehav Rev 1990;14:169-76.

49. Mahaffey KR. *Methylmercury: a new look at the risks.* Publ Hlth Rpt 1999;114:397-413.

50. Halsey NA. *Limiting infant exposure to thimerosal in vaccines and other sources of mercury.* JAMA 1999;282:1763-766.

51. Finkelstein Y, Vardi J, Kesten MM et coll. *The enigma of parkinsonism in chronic borderline mercury intoxication, resolved by challenge with penicillamine.* Neurotoxicology 1996;17:291-96.

52. Oram RJ, Daum RS, Seal JB et coll. *Impact of recommendations to suspend the birth dose of hepatitis B virus vaccine.* JAMA 2001;285:1874-79.

53. Brayden RM, Pearson KA, Sigafoos Jones J et coll. *Effect of thimerosal recommendations on hospitals' neonatal hepatitis B vaccination policies.* J Pediatr 2001:138:752-55.

54. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. *Impact of the 1999 AAP/USPHS joint statement on thimerosal in vaccines on infant hepatitis B vaccination practices.* MMWR 2001;50:94-7.

Source : *D^r M Bigham, Centre d'epidemiologie de la Colombie-Britannique; D^r R Copes, Department of Health Care and Epidemiology; D^re L Srour, Community Medicine Residency Programme, University of British Columbia, Vancouver (Colombie-Britannique).*

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. Santé Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Eleanor Paulson, Rédactrice en chef, (613) 957-1788
Rachel Geitzler, Rédactrice, (613) 952-3299
Nicole Beaudoin, Rédactrice adjointe, (613) 957-0841
Francine Boucher, Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à : Rédactrice, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Services de publications scientifiques et multimédias, pre Tunney, I.A. 0602C2, Ottawa (Ontario) K1A 0L2.

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter : Association médicale canadienne, Centre des services aux membres, 1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6, N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 **ou** (888) 855-2555, FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 96 $ (et frais connexes) au Canada; 126 $ US à l'étranger.

On peut aussi avoir acces électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, a <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministre de la Santé 2002